



Intervenção nutricional no doente com tumor neuroendócrino gastroenteropancreático

**Nutritional intervention in patient with gastroenteropancreatic
neuroendocrine tumor**

Sónia João Teixeira Marques da Costa

Orientado por: Dra. Luciana Patrícia de Lima Teixeira

Coorientado por: Doutora Elsa Maria Nunes de Madureira

Revisão Temática

Ciclo de estudos: 1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

**Instituição académica: Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da
Universidade do Porto**

Porto, 2017

Resumo

Os tumores neuroendócrinos do trato gastroenteropancreático (TNE-GEPs) têm origem nas células neuroendócrinas do trato gastrointestinal (TGI) e do pâncreas. Caracterizam-se pela capacidade de sintetizar e hipersecretar uma variedade de hormonas peptídicas e aminas bioativas responsáveis pela regulação do TGI.

A síndrome do carcinoide surge pela hipersecreção tumoral e é caracterizado por rubor cutâneo intermitente e hipermotilidade gastrointestinal causando má-digestão e má-absorção, esteatorreia e diarreia.

Assim, tanto o próprio tumor como a terapêutica médica instituída podem predispor o doente a diferentes condições como a desnutrição, diarreia, deficiências nutricionais, síndrome de *Cushing* ectópico e diabetes *mellitus*. De acordo com as *guidelines* atuais estas situações clínicas devem ser vigiadas regularmente com consequente intervenção. Também o uso de análogos da somatostatina deve ser tido em conta para controlo da sintomatologia levando à melhoria da qualidade de vida mas os seus efeitos adversos devem ser monitorizados pois alguns deles têm impacto nutricional no doente.

O nutricionista deve pertencer à equipa multidisciplinar que acompanha estes doentes, quer antes, durante e após o tratamento de forma a otimizar o estado nutricional, melhorar os resultados e a qualidade de vida.

Palavras-Chave

Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático; síndrome do carcinoide; análogos da somatostatina; intervenção nutricional.

Abstract

Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract (GEP-NETs) originate from neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract (GIT) and the pancreas. They are characterized by the ability to synthesize and secrete, in an excessive way, a variety of peptide hormones and bioactive amines responsible for the regulation of the GIT.

The carcinoid syndrome arises from tumor hypersecretion and it is characterized by intermittent cutaneous flushing and gastrointestinal hypermobility, causing maldigestion and malabsorption, steatorrhea and diarrhea.

Thus, both tumor and medical therapy instituted may predispose the patient to different conditions such as malnutrition, diarrhea, nutritional deficiencies, ectopic Cushing's syndrome and diabetes mellitus. According to current guidelines, these clinical situations should be regularly monitored, so that an intervention takes place. In order to improve the patient's quality of life, somatostatin analogs should be used to control symptomatology. However, its adverse effects should be monitored, since some of them cause a negative impact on the nutritional status of the patient.

A nutritionist should be part of the multidisciplinary team and follow these patients, before, during and after treatment, in order to optimize their nutritional status, improve the outcomes and quality of life.

Keywords

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor; carcinoid syndrome; somatostatin analogues; nutritional interventional.

Índice

Resumo	i
Palavras-Chave	i
Abstract	iii
Keywords.....	iii
Lista de abreviaturas	vii
1. Introdução.....	1
1.1. Cancro.....	1
1.2. Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (TNE-GEP)	1
2. Classificação histórica do tumor neuroendócrino	2
2.1. Regulação neuroendócrina do sistema gastrointestinal	3
2.2. Síndrome do Carcinoide	4
3. TNE-Ps funcionantes	4
4. Análogos da Somatostatina (AS)	6
5. Implicações nutricionais dos TNE-GEPS	8
5.1. Desnutrição	8
5.2. Diarreia	8
5.3. Défice de Niacina (Vitamina B ₃)	9
5.4. Síndrome de <i>Cushing</i> ectópico.....	10
5.5. Diabetes <i>Mellitus</i> secundária.....	10
6. Intervenção Nutricional	11
6.1. Na cirurgia	11
6.2. Recomendações alimentares / nutricionais	12
7. Prognóstico e Qualidade de Vida	15
8. Considerações finais.....	15

Anexos	17
Referências Bibliográficas	21

Lista de abreviaturas

- 5 – HIAA – Ácido 5-hidroxi-indolacético
- AN – Ácido nicotínico
- ACTH – Hormona adrenocorticotrópica
- AS – Análogos da somatostatina
- CCK - Colecistocinina
- ENETS – *European Neuroendocrine Tumor Society*
- HCl – Ácido clorídrico
- G1 – Grau 1
- G2 – Grau 2
- G3 – Grau 3
- GEP – Gastroenteropancreático
- GH – Hormona do crescimento
- IGF-1 – *Insuline-like growth factor I*
- MUST – *Malnutrition Universal Screening Tool*
- NAD – Nicotinamida adenina dinucleotídeo
- NADPH - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
- NAM - Nicotinamida
- NRS - *Nutritional Risk Screening*
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- RS – Receptores da somatostatina
- SEER – *Surveillance Epidemiology and End Results*
- SGA – *Subjective Global Assessment*
- TGI – Trato gastrointestinal
- TNE – Tumor neuroendócrino

TNE – GEP – Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático

TNE – P - Tumor neuroendócrino pancreático

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

VET – Valor energético total

VIP – Polipeptídeo intestinal vasoactivo

1. Introdução

1.1. Cancro

Atualmente, o cancro constitui uma das principais causas de morte em todo o mundo ⁽¹⁾. Este pode afetar qualquer parte do corpo, caracterizando-se por um crescimento e proliferação celular descontrolados, podendo afetar áreas circundantes e metastizar. A maioria dos casos está relacionado com comportamentos de alto risco e alimentação desajustada, obesidade, sedentarismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e tabagismo ^(2, 3). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que, todos os anos, surgem mais de 14 milhões de novos casos de cancro em todo o mundo ⁽⁴⁾. Na Europa, em 2012, foi estimada uma incidência de 3.45 milhões de novos casos e 1.75 milhões de óbitos ⁽⁵⁾.

1.2. Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático (TNE-GEP)

Os tumores neuroendócrinos (TNE) do trato gastroenteropancreático (GEP) têm origem a partir de células neuroendócrinas (enterocromafins) do trato gastrointestinal (TGI) e do pâncreas. Quando comparados com adenocarcinomas, os TNEs são tumores bastante raros. A sua incidência ronda os 2 a 5 novos casos por 100 000 habitantes por ano ⁽⁶⁻⁹⁾. A base de dados da *United States Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) ⁽¹⁰⁾ sugere que a sua prevalência nas últimas três décadas tem aumentado consideravelmente devido, em grande parte, às novas tecnologias de diagnóstico e à consciencialização clínica para os mesmos ^(6, 9). Segundo a SEER, 60% dos TNEs ocorre no TGI e 25% têm origem broncopulmonar ⁽¹¹⁾. Nos Estados Unidos, os tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNE-P) apresentam uma incidência que ronda os 1000 novos casos

por ano, o que representa 7,5% de todos os TNEs ^(12, 13). Atualmente, os TNE-GEPs constituem a segunda neoplasia gastrointestinal mais comum ^(14, 15).

Estes apresentam um comportamento biológico incomum, cujos sintomas surgem numa fase mais tardia da doença, na maior parte dos casos, quando esta já se encontra metastizada. Assim, aquando do diagnóstico, 40-50% dos doentes apresentam doença metastática, principalmente a nível hepático e dos gânglios linfáticos ⁽¹⁶⁾. Em geral, de acordo com a base de dados da SEER, a taxa de sobrevivência aos 5 anos ronda os 60-70%, com melhor prognóstico para o TNE do reto (88%) e pior para os TNE-P (37%) ⁽¹¹⁾.

2. Classificação histórica do tumor neuroendócrino

Em 1907, Oberndorfer diferenciou tumores carcinoides de outros carcinomas do TGI ^(17, 18). O carcinoide caracteriza-se por uma neoplasia composta por células produtoras de serotonina (enterocromafins) e foi o primeiro termo usado para denominar tumores neuroendócrinos – atualmente assim designados ⁽¹⁹⁾. Até ao momento, pensou-se que estes tumores apresentavam um comportamento menos agressivo quando comparados com os restantes carcinomas ⁽¹⁸⁾. Com a evolução do conhecimento sobre estes tumores, a OMS, em 2010 ⁽¹⁹⁾, apresentou a nova classificação, associando a prévia classificação do ano de 2000 com o novo critério de índice de proliferação celular (taxa de mitoses e índice Ki-67), introduzido anteriormente pela *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) ^(20, 21). Assim, subdividiu os TNEs em grau 1 (G1) ou grau 2 (G2) caso o índice de proliferação seja < 3% ou caso se encontre entre 3 e 20%, respetivamente. Estes são usualmente denominados de carcinoides ou tumores neuroendócrinos. A classificação em grau 3 (G3) surge quando Ki-67 > 20% e é denominado de carcinoma neuroendócrino ^(17, 19, 22). Por outro lado, os doentes que apresentem

sintomas são considerados como tendo tumor neuroendócrino “funcionante” enquanto que os que não apresentam sintomas clínicos específicos, para além do efeito da massa tumoral, são considerados como tendo tumor “não funcionante” ⁽¹¹⁾.

2.1. Regulação neuroendócrina do sistema gastrointestinal

O sistema gastrointestinal desempenha um papel fundamental na assimilação dos nutrientes provenientes da dieta, sendo todo o processo de secreção, digestão, motilidade e absorção intrinsecamente regulado pelo sistema neuroendócrino. A estimulação deste sistema ocorre através do sistema nervoso autónomo que conduz à secreção de hormonas peptídicas e aminas biogénicas por células neuroendócrinas que regulam o funcionamento do TGI ^(19, 23, 24).

As células neuroendócrinas estão presentes, em elevado número, ao longo de todo o tubo digestivo, constituindo o maior grupo de células produtoras de hormonas do organismo, existindo, pelo menos, 13 tipos de células neuroendócrinas conhecidas. São, deste modo, capazes de produzir várias hormonas peptídicas e aminas bioativas como a serotonina, somatostatina, histamina, gastrina e prostaglandinas, sendo os seus produtos de excreção armazenados em vesículas secretoras cuja constituição proteica as identifica ⁽⁶⁾. É o caso da cromogranina A, cuja concentração plasmática é utilizada como marcador bioquímico tumoral dos TNE-GEPs quando os níveis plasmáticos se encontram aumentados, em cerca de 60-80% acima do valor de referência, constituindo um meio útil de diagnóstico, especialmente, nos TNEs não funcionantes ⁽⁶⁾. A pesquisa do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) na urina de 24h reflete os níveis de serotonina e constitui outro marcador bioquímico tumoral importante para avaliação da doença ⁽²⁵⁾.

Deste modo, os TNE-GEPS, pela hipersecreção de péptidos, hormonas e neuroaminas, provocam a desregulação do TGI e da função pancreática, podendo os doentes com TNE apresentar ou não sintomas que advêm desta hipersecreção. Todavia, a maioria destes tumores são clinicamente silenciosos e os seus sintomas só surgem quando a doença já se encontra localmente avançada e metastizada ⁽¹³⁾.

2.2. Síndrome do Carcinoide

A síndrome clássica do carcinoide é geralmente caracterizado por rubor cutâneo intermitente e hipermotilidade gastrointestinal causando má-digestão e má-absorção, esteatorreia e diarreia, broncoespasmos associados à sensação de falta de ar e ainda doença valvular cardíaca ^(13, 26, 27).

No doente com TNE, os produtos do metabolismo aumentado do TGI são rapidamente destruídos por enzimas hepáticas na circulação portal. Consequentemente, a sintomatologia associada à libertação de hormonas surge após metastização hepática por diminuição da capacidade de metabolização ⁽¹¹⁾. Os TNEs do intestino delgado são a causa mais comum de síndrome do carcinoide, estando este presente em 20-30% dos doentes com esta patologia e que apresentam simultaneamente metastização hepática ⁽¹⁶⁾.

3. TNE-Ps funcionantes (Anexo A)

Cerca de 60-90% dos TNE-Ps são tumores não funcionantes, silenciosos até fases avançadas da doença ⁽²⁸⁾ e cerca de 50% destes doentes apresentam metastização hepática aquando do diagnóstico ⁽⁶⁾. Por oposição, os TNE-Ps funcionantes secretam diversas hormonas peptídicas que levam à sua sintomatologia – insulina, gastrina, polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), glicagina, somatostatina e, em casos mais raros, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) ou a hormona do crescimento (GH). Dependendo da hormona predominante

hipersecretada, estes tumores são classificados em insulinomas, gastrinomas, VIPomas, glucagonomas, somatostatinomas, entre outros com denominação semelhante ⁽¹⁷⁾.

Os TNE-Ps são na sua maioria malignos, à exceção dos insulinomas em que 90% apresenta carácter benigno ^(11, 23). O insulinoma apresenta uma prevalência de 70% dos TNEs funcionantes e é uma rara, mas importante, causa de hipoglicemia nestes doentes, sendo necessária a sua monitorização regular ^(25, 29). Os doentes com esta patologia descrevem sintomas de hipoglicemia durante o jejum ou em momentos de atividade física. Contudo, cerca de 18% dos doentes, desenvolve sintomas no período pós-prandial ⁽²⁸⁾.

O gastrinoma, ou síndrome de *Zollinger-Ellison*, é caracterizado pela hipersecreção de gastrina, estando o tumor localizado no duodeno em 70% dos casos ou no pâncreas em cerca de 25%. A produção de ácido clorídrico (HCl) em excesso por ação da gastrina promove a destruição da mucosa gastrointestinal causando úlceras pépticas e diarreia ⁽²⁸⁾. Para controlo da sintomatologia, é frequente o uso de inibidores da bomba de protões, cujo mecanismo de ação está relacionado com uma diminuição da absorção de vitamina B₁₂ ⁽³⁰⁾.

O glucagonoma, hipersecreção de glicagina, constitui um tumor de crescimento lento ⁽²⁹⁾ com origem nas células α dos ilhéus de Langerhans do pâncreas. A glicagina é uma hormona peptídica com função catabólica e que interfere no metabolismo glicídico e lipídico, sendo responsável pela elevação da glicemia ⁽²⁴⁾. Assim, esta patologia é caracterizada pela presença de lesões cutâneas, intolerância à glicose com consequente desenvolvimento de diabetes *mellitus* (DM) e, ainda, perda ponderal ⁽²⁸⁾.

O somatostatinoma é responsável pela hipersecreção de somatostatina pela células δ do pâncreas. Tendo a somatostatina funções inibitórias e antissecretórias, a sua hipersecreção inibe a libertação de várias hormonas do TGI como a insulina, levando ao desenvolvimento de DM tipo II e, ainda, a inibição da colecistocinina (CCK), responsável pela contração da vesícula biliar, provocando colelitíase ^(24, 31).

Os doentes com VIPoma apresentam como principal sintoma a diarreia secretória, com perdas severas de potássio e bicarbonato que podem levar a acidose metabólica, desidratação e hipocalémia ^(26, 32).

Por último, têm vindo a ser reportados casos mais raros e ainda pouco estudados de doentes com GRHoma, caracterizado pela libertação excessiva da GH, e ACTHoma com produção ectópica de ACTH. Estes doentes desenvolvem, respetivamente, acromegalia e síndrome de *Cushing* ^(28, 33).

4. Análogos da Somatostatina (AS)

Nos doentes com TNEs funcionantes está indicado para o seu tratamento o uso de análogos de somatostatina (AS), tais como o octreotídeo e o lanreotídeo ⁽²⁵⁾.

A somatostatina é uma hormona polipeptídica ^(29, 34) largamente distribuída pelo organismo e com elevada afinidade para cinco subtipos de receptores de somatostatina (RS). Os RS quando ativados inibem os canais de cálcio e a atividade da adenil ciclase, inibindo assim a secreção hormonal pela célula. Estes estão expressos em 80-90% dos TNEs ⁽²⁹⁾.

Ao longo dos anos, tem vindo a ser demonstrado o seu potencial efeito inibitório sobre a secreção da GH, na modulação do sistema imune e na interrupção de fatores angiogénicos como o VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) ⁽³⁵⁾. Do mesmo modo, tem-se estudado a capacidade destes inibirem a secreção do IGF-1

(*insuline-like growth factor I*), associado a possíveis recidivas, crescimento e comportamento mais agressivo do próprio tumor ⁽³⁶⁾.

Em 2005, Vezzosi *et al* avaliou a eficácia do uso de octreotídeo em 17 doentes com insulinoma. Neste estudo, o análogo mostrou ser eficaz no controlo da hipoglicemia em mais de 50% dos doentes ⁽³⁷⁾. Num outro estudo retrospectivo, o mesmo AS revelou sucesso em doentes com VIPomas ao diminuir os níveis plasmáticos de VIP e ao melhorar as crises de diarreia e o balanço eletrolítico ⁽³²⁾.

No entanto, apesar dos seus benefícios, o uso de AS acarreta também efeitos gastrointestinais adversos (temporários ou permanentes). A inibição das funções do pâncreas exócrino pode provocar esteatorreia ⁽³⁸⁾, com consequente perda de vitaminas lipossolúveis nas fezes ⁽³⁹⁾, agravando a síndrome do carcinoide ⁽²⁹⁾. Fiebrich *et al* investigou a prevalência de défice de vitaminas lipossolúveis em doentes sob terapêutica de AS a longo prazo (superior a 18 meses de uso). Assim, numa amostra de 35 doentes, 8 doentes apresentavam esteatorreia e 80% défice em uma ou mais vitaminas lipossolúveis ⁽³⁹⁾. As *guidelines* atuais não recomendam a avaliação de má-absorção de gordura através da análise de fezes em doentes sob terapêutica com AS. No entanto, as *guidelines* publicadas em 2009 pela *ENETS* mencionam a necessidade de suplementação com enzimas pancreáticas caso seja necessário ^(25, 39).

Por outro lado, a inibição da secreção hormonal pelo pâncreas endócrino pode levar à formação de cálculo biliares ⁽³⁸⁾. Outros efeitos secundários incluem deficiência de vitamina B₁₂, hipotireoidismo e DM ⁽²⁵⁾.

5. Implicações nutricionais dos TNE-GEPs

5.1. Desnutrição

A desnutrição é um problema comum em doentes oncológicos e que influencia o *outcome* dos tratamentos, aumenta o risco de complicações associadas aos mesmos e afeta qualidade de vida ⁽⁴⁰⁾. Esta está reportada em cerca de 14-25% dos doentes com TNE-GEP ⁽³⁸⁾, mais frequentemente nos que apresentam TNEs funcionantes ⁽⁴¹⁾. A secreção hormonal excessiva, o efeito da massa tumoral, cirurgia prévia com resseção pancreática e o uso de AS são algumas das razões que predis põem o doente à desnutrição ⁽³⁸⁾.

Num estudo recente concluiu-se que 14% destes doentes apresentava risco de desnutrição através do *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) e que um *score* positivo era duas vezes mais prevalente nos doentes sob terapêutica a longo prazo com AS ⁽⁴¹⁾. Num outro estudo, o risco de desnutrição e a prevalência da mesma atingia 21-25% da amostra, sendo esta avaliada através do *Nutritional Risk Screening* (NRS) e do *Subjective Global Assessment* (SGA), parâmetros bioquímicos, medidas antropométricas e composição corporal através de bioimpedância. Estes doentes apresentavam maior período de hospitalização ⁽⁴⁰⁾.

Assim, uma monitorização do estado nutricional do doente através de uma ferramenta validada conduz à optimização do estado nutricional e consequente melhoria da qualidade de vida ⁽³⁸⁾.

5.2. Diarreia

As crises de diarreia constituem uma preocupação nos doentes com síndrome do carcinoide e/ou TNEs funcionantes, podendo conduzir à desidratação, anormalidades eletrolíticas, hipoproteïnemia e, ainda, défice de vitaminas lipossolúveis e de vitamina B₁₂ ^(42, 43). Num estudo realizado em doentes com TNE

do intestino delgado, onde a síndrome do carcinoide é mais prevalente, verificou-se que 46% destes apresentava défice de vitamina D e 32% apresentava défice de vitamina B₁₂ ⁽⁴⁴⁾.

5.3. Déficit de Niacina (Vitamina B₃)

A serotonina é um precursor do triptofano que desempenha um papel fundamental na regulação do crescimento, humor, comportamento e respostas imunes ⁽⁴⁵⁾. Em indivíduos saudáveis apenas 1% do triptofano é convertido em serotonina, enquanto que a restante maioria é metabolizada em NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo), forma ativa da niacina, pela via da quinurenina ^(46, 47). Por oposição, no doente com TNE cerca de 60% da metabolização do triptofano é direcionada para a via da serotonina ⁽⁴⁸⁾. Este desarranjo pode resultar em depleção de triptofano e/ou niacina (vitamina B₃) podendo levar a hipoproteinemia uma vez que o NAD constitui um co-fator importante de enzimas que atuam no metabolismo dos aminoácidos ⁽⁴⁷⁾. Pode levar à deficiência em niacina e, em último caso, ao aparecimento de pelagra ^(46, 48). A pelagra é caracterizada pelos 3Ds – dermatite, diarreia e demência ^(47, 49). Bell *et al* mostraram que cerca de 25% dos doentes com síndrome de carcinoide acaba por desenvolver sintomas de pelagra numa fase mais tardia da doença ⁽⁵⁰⁾. A avaliação bioquímica do metabolito da serotonina, o 5-HIAA, constitui um marcador tumoral importante e um procedimento *standard* dos TNEs produtores de serotonina ^(13, 25). Do mesmo modo, os autores sugerem que nos estudos bioquímicos deveria ser incluída a avaliação da concentração urinária de N¹-metilnicotinamida (metabolito da niacina), de modo a permitir um diagnóstico prévio e prevenir eventuais défices ^(46, 48).

5.4. Síndrome de *Cushing* ectópico

A síndrome de *Cushing* resulta da exposição crónica do organismo a glicocorticóides que podem advir de fontes exógenas como fármacos, ou por via endógena do cortisol. Os TNE-Ps raramente levam a síndrome de *Cushing* ectópico, representando 4-16% de todas as causas desta síndrome ^(28, 51). O hipercortisolismo causa severas comorbilidades ao afetar o metabolismo glicídico e lipídico, o sistema cardiovascular e o sistema imunitário ⁽⁵²⁾. Em alguns casos pode mesmo causar a morte e está associado a pior prognóstico ⁽⁵¹⁾.

Num estudo clínico realizado em doentes com TNE verificou-se uma prevalência desta síndrome em 3.2% da amostra, sendo que a maioria dos doentes apresentou sinais clínicos e sintomas típicos: fraqueza muscular (79%), hipocalémia (72%), alterações do peso corporal (69%), hipertensão e DM (59%) ⁽⁵³⁾.

Idealmente, TNEs secretores de ACTH ectópica deverão ser ressecados. Na sua impossibilidade, o uso de AS, concomitante com a quimioterapia, inibe a produção de ACTH levando à melhoria dos sintomas e da qualidade de vida ⁽⁵⁴⁾.

5.5. Diabetes *Mellitus* secundária

A desregulação endócrina do TGI e da função pancreática está intrinsecamente relacionada com alterações no balanço do metabolismo glicídico devido à produção excessiva de hormonas antagonistas à insulina ou que interferem com a secreção da mesma ⁽¹⁵⁾. A DM secundária causada pelos TNE-GEPs pode resultar de diferentes situações: da secreção diminuída de insulina causada pela própria massa tumoral ou, mais frequentemente, após pancreatectomia parcial ou total. De facto, a DM constitui uma sequela comum do pós-cirurgia na ressecção de insulinomas ⁽²⁶⁾. Esta, pode também advir do balanço descontrolado entre hormonas glicoativas devido à terapêutica médica instituída, ou ainda, da produção

excessiva, pelo próprio tumor, de hormonas que interferem com a secreção de insulina, como nos casos do glucagonoma ou somatostatina (15, 55).

6. Intervenção Nutricional

6.1. Na cirurgia

A ENETS afirma a necessidade de vigiar regularmente o doente com TNE, principalmente, quando este apresente síndrome do carcinoide (26). Previamente à cirurgia, os doentes com diarreia severa, perda ponderal, deficiências vitamínicas e hipoproteïnemia beneficiam de nutrição parentérica e suplementação alimentar/nutricional adequada de modo a reverter as anormalidades hidroeletrólíticas, vitamínicas e proteicas (26).

Nos doentes com insulina, deve-se monitorizar a glicose plasmática durante e após cirurgia de forma a evitar hipoglicemias (26). Já nos glucagonomas, o tratamento com AS e suplementação nutricional deve ser prescrita de modo a diminuir as lesões típicas da pele no momento pré-operatório e prevenir possível trombose durante o período perioperatório (11). Os gastrinomas poderão levar a perfuração gastrointestinal e hemorragia, ou mesmo a morte após duodenopancreatectomia (DP) (26). Após 3 meses da cirurgia, os doentes devem iniciar terapêutica com doses adequadas de inibidores da bomba de prótons de forma a controlar a hipersecreção ácida que persiste mesmo após cirurgia devido à hipertrofia residual da mucosa gástrica (26, 56).

Nos doentes com hipoalbuminemia ou perda de peso significativa (superior a 10% em 6 meses) é necessária intervenção nutricional de forma a reduzir as complicações no pós-cirurgia. Nestes doentes, deve ser considerada a hipótese de nutrição entérica por sonda no momento da cirurgia (na impossibilidade de satisfazer as suas necessidades por via oral) (56).

Os doentes sujeitos a alterações da anatomia do sistema digestivo apresentam um maior risco de má-absorção, devendo ser regularmente vigiados ⁽²⁶⁾. Geralmente, estes recuperam os níveis dos marcadores bioquímicos 3 meses após a cirurgia e após 6 meses apresentam melhorias no peso corporal. No entanto, os doentes submetidos a DP podem apresentar ainda défices de vitaminas lipossolúveis, vitamina B₁₂ e zinco ^(43, 56), sendo que os doentes com défice de vitamina B₁₂ podem beneficiar de injeções mensais ⁽²⁵⁾. A insuficiência da função pancreática exócrina no pós-cirurgia deve ser monitorizada e recorrer a suplementação com enzimas pancreáticas se necessário. A resseção do duodeno aumenta o risco de deficiência em zinco ou outros minerais, estando esta esta reportada em 68% dos doentes submetidos a DP ⁽⁵⁶⁾.

6.2. Recomendações alimentares / nutricionais

O trabalho pioneiro de Warner's - "*Nutritional Concerns for the Carcinoid Patient*", em 2000, levou ao desenvolvimento de *guidelines* nutricionais de apoio ao doente com carcinoide, sendo estas as únicas *guidelines* nutricionais existentes atualmente ⁽⁵⁷⁾. A dieta recomendada para estes doentes depende da sua sintomatologia, estágio da doença e tipo de terapêutica médica implementada.

Nos doentes com diagnóstico recente, sem sintomas clínicos associados, recomenda-se uma dieta saudável baseada nas *Dietary Guidelines for American* ⁽⁵⁸⁾ construídas com o objetivo de promoção da saúde e prevenção de doenças crónicas como o cancro. No caso dos doentes com síndrome do carcinoide, o seu acompanhamento é essencial para adaptação da dieta conforme os sintomas clínicos que apresentem. De acordo com as *guidelines* estes doentes devem evitar alimentos ricos em aminas (como tiramina e dopamina), uma vez que estas despoletam a secreção pelo tumor de substâncias vasoativas que provocam os

sintomas clássicos desta síndrome. Assim, devem evitar alimentos envelhecidos, fermentados e produtos proteicos potencialmente deteriorados, uma vez que as aminas estão presentes em elevada quantidade nos alimentos mal processados ou armazenados a temperaturas inadequadas. São exemplo destes alimentos: os queijos envelhecidos (Cheddar e Brie), bebidas alcoólicas, enchidos e fumados, produtos fermentados com soja, produtos alimentares que contenham cafeína, chocolate, banana, abacate, nozes, entre outros ⁽⁵⁷⁾.

As recomendações para doentes com crises de diarreia baseiam-se na substituição de alimentos ricos em fibra por alimentos pobres em resíduos como sopa branca (constituída por arroz branco, batata e cenoura cozida), frutas como a banana madura, pêssago ou alperce e maçã ou pêra cozida/assada, introdução de produtos lácteos sem lactose, exclusão de refrigerantes e outros produtos que contenham cafeína e de bebidas alcoólicas ⁽²⁾.

A niacina está presente em diversas fontes alimentares, particularmente sob a forma de ácido nicotínico (AN) em produtos de origem vegetal e sob a forma de nicotinamida (NAM) e co-enzimas NAD e NADPH nos produtos de origem animal, como a carne e o peixe. Já o leite e os ovos contêm pequenas quantidades de niacina, contudo, são excelentes fontes de triptofano (sendo que 1 mg de niacina equivale a 60 mg de triptofano) ⁽⁴⁷⁾. A deficiência em niacina deve ser vigiada e oferecida suplementação diária de vitamina B₃, de 25 a 50 mg em caso de deficiência. Aquando da avaliação do marcador bioquímico 5-HIAA na recolha de urina de 24h, a dieta deve ser restrita em alimentos ricos em serotonina e triptofano por forma a evitar falsos positivos. São exemplos destes alimentos a banana, ananás, kiwi, pêra abacate, ameixa, tomate, nozes, beringela, azeitonas, meloa e melão, tâmaras, toranja, entre outros ^(11, 33, 59).

Outra consideração importante é a necessidade de suplementação com enzimas pancreáticas nos doentes com esteatorreia ^(25, 38), particularmente relacionada com o uso de AS, assim como é aconselhável a suplementação com vitaminas lipossolúveis em casos de má-absorção de gordura proveniente da dieta ⁽³⁹⁾ e de vitaminas do complexo B nos doentes com episódios de diarreia severa e valores de 5-HIAA urinário elevados ou que apresentem suspeita de pelagra ⁽⁴²⁾.

Os TNE-GEPS estão também associados ao desenvolvimento de DM ^(12, 55). Assim, a intervenção nutricional nestes doentes deve ter em conta o controlo ponderal ou restrição energética moderada com plano alimentar individualizado que inclua entre 5 a 6 refeições por dia. As necessidades em hidratos de carbono devem rondar os 45-65% do valor energético total (VET) ⁽⁵²⁾. Deve-se incluir produtos ricos em fibras mas limitar o número de peças de fruta a 3-4/dia. O consumo de bebidas alcoólicas deve limitar-se às refeições uma vez que o seu consumo isolado pontencia situações de hipoglicemia (1 copo para as mulheres e 2 para os homens, por dia). A ENETS sugere que os doentes com prévia DM devem ser regularmente vigiados para controlo glicémico durante o tratamento. A terapêutica com insulina deve ser iniciada aquando da impossibilidade de controlo glicémico através da dieta, exercício físico e antidiabéticos orais ⁽¹⁵⁾.

Já a intervenção nutricional no doente com síndrome de *Cushing* passa por controlar os níveis de glicose e de lípidos plasmáticos, restringir o sódio em caso de hipertensão, prescrever um plano alimentar estruturado que forneça uma dieta hipoenergética em caso de obesidade ou recomendações alimentares para controlo ponderal, assegurar quantidades adequadas de cálcio e potássio prevenindo osteoporose e hipocalémia, assim como, monitorizar os valores de

vitamina D. Em caso de perda de massa muscular, assegurar, no mínimo, 1g/kg de peso corporal de proteína ⁽⁵²⁾.

7. Prognóstico e Qualidade de Vida

Embora os TNEs pareçam ter um carácter mais indolente do que os restantes carcinomas, estes estão frequentemente associados a comportamentos biológicos imprevisíveis, podendo apresentar um comportamento clínico bastante agressivo para o organismo ⁽⁷⁾. Vários estudos sugerem uma associação significativa entre a diminuição da qualidade de vida e sintomas típicos como diarreia e rubor nos doentes com TNE-GEPs ^(60, 61). Estes resultados são explicados pela incapacidade destes realizarem as suas atividades sociais e ocupacionais diárias ⁽⁶¹⁾.

Yao *et al* com recurso à base de dados da SEER ⁽¹⁰⁾, verificou que a taxa de sobrevivência dos doentes com tumor neuroendócrino estava diretamente relacionada com o grau histológico da doença ^(14, 62). Deste modo, os tumores G3 estavam associados a um pior prognóstico, com um comportamento mais agressivo e cuja taxa de sobrevivência média ronda os 34 meses, diminuindo para apenas 5 meses no caso de doença metastática ⁽¹⁴⁾.

8. Considerações finais

Devido à elevada complexidade da sintomatologia causada pelo TNE, o nutricionista deve pertencer à equipa multidisciplinar e acompanhar o doente antes, durante e após os tratamentos, para optimização do estado nutricional do mesmo⁽²³⁾. As *guidelines* para o TNE reconhecem o impacto que esta doença pode ter no estado nutricional e qualidade de vida destes doentes. Assim, a intervenção nutricional para prevenção da desnutrição e/ou dirigida à sintomatologia é fundamental, sendo necessária uma maior investigação neste tipo de patologia para uma melhor atuação do nutricionista.

Anexos

Anexo A**Tabela 1. Síndromes de TNE-Ps funcionantes**

Designação	Péptido biologicamente ativos secretados	Incidência (novos casos/10 ⁶ habitantes/ano civil)	Localização do tumor	Sintomas / sinais clínicos comuns
<i>A. Síndromes de P-TNEs funcionantes mais comuns</i>				
<u>Insulinoma</u>	Insulina	1-3	Pâncreas (>99%)	Hipoglicemia
<u>Gastrinoma</u>	Gastrina	0.5-2	Duodeno (70%); Pâncreas (25%); Outros locais (5%)	Diarreia Úlcera péptica
<i>B. Síndromes de P-TNEs funcionantes raros</i>				
<u>VIPoma</u>	VIP	0.05-0.2	Pâncreas (90%); Outros locais (10%)	Diarreia secretória Hipocalémia Desidratação
<u>Glucagonoma</u>	Glicagina	0.01-0.1	Pâncreas (100%)	Lesões cutâneas Intolerância à glicose Hipoaminoacidemia Perda ponderal
<u>Somatostatinoma</u>	Somatostatina	raro	Pâncreas (55%); Duodeno/Jejuno (44%)	Diabetes <i>mellitus</i> Colelitíase Diarreia Hipocalémia
<u>GRHoma</u>	GH	desconhecida	Pâncreas (30%); Pulmão (54%); Jejuno (7%); Outros locais (13%)	Acromegalia
<u>ACTHoma</u>	ACTH	raro	Pâncreas	Síndrome de <i>Cushing</i>

Adaptado de Falconi M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):153-71; Krampitz GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg*. 2013; 50(11):509-45

Referências Bibliográficas

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2):87-108.
2. Grant BL, Hamilton KK. Medical Nutrition Therapy for Cancer Prevention, Treatment, and Recovery. In: Krause's Food & Nutrition Care Process. 13 ed.: Elsevier; 2012. p. 832-863.
3. Mottin CC, Cruz RP, Gomes Thomé G, Padoin AV. Carcinoid Tumors and Morbid Obesity [journal article]. *Obesity Surgery.* 2009; 19(2):247-49.
4. World Health Organization; 2017. [atualizado em: 28/05/2017]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6):1374-403.
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology.* 2008; 9(1):61-72.
7. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz-Perez JA, Martinez Del Prado MP, Alonso Orduna V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* 2010; 21(9):1794-803.
8. Verbeek WH, Korse CM, Tesselaar ME. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *Eur J Endocrinol.* 2016; 174(1):R1-7.

9. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97(4):934-59.
10. Surveillance Research Program USA: National Cancer Institute. Disponible en: <https://surveillance.cancer.gov/>.
11. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015; 13(1):78-108.
12. Krampitz GW, Norton JA. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Probl Surg*. 2013; 50(11):509-45.
13. Modlin IM, Moss SF, Oberg K, Padbury R, Hicks RJ, Gustafsson BI, et al. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust*. 2010; 193(1):46-52.
14. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008; 26(18):3063-72.
15. Minuto F, Ferone D, Boschetti M, Albertelli M, Gatto F. Diabetes secondary to neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. In: *Diabetes Secondary to Endocrine and Pancreatic Disorders*. Karger Publishers; 2014. 22, p. 64-76.
16. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):172-85.

17. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors: The WHO Classification. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004; 1014(1):13-27.
18. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors. *Human Pathology*. 2004; 35(12):1440-51.
19. Jernman J, Valimaki MJ, Louhimo J, Haglund C, Arola J. The novel WHO 2010 classification for gastrointestinal neuroendocrine tumours correlates well with the metastatic potential of rectal neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(4):317-24.
20. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems [NANETS Guidelines]. *Pancreas*. 2010; 39(6):707-12.
21. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449(4):395-401.
22. Oberg K, Akerstrom G, Rindi G, Jelic S, Group EGW. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5:v223-7.
23. Go VL, Srihari P, Kamerman Burns LA. Nutrition and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(4):827-37.
24. Beyer PL. Intake: Digestion, Absorption, Transport, and Excretion of Nutrients. In: Krause's Food & Nutrition Care Process. 13 ed.: Elsevier; 2012. p. 2-18.

25. Oberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plockinger U, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biotherapy. *Neuroendocrinology*. 2009; 90(2):209-13.
26. Akerstrom G, Falconi M, Kianmanesh R, Ruszniewski P, Plockinger U, Mallorca Consensus Conference p, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009; 90(2):203-8.
27. Bax N, Woods H, Batchelor A, Jennings M. Clinical manifestations of carcinoid disease. *World journal of surgery*. 1996; 20(2):142-46.
28. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):153-71.
29. Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman AB. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer*. 2008; 15(3):701-20.
30. Jensen RT. Consequences of long-term proton pump blockade: insights from studies of patients with gastrinomas. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2006; 98(1):4-19.
31. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2):98-119.

32. Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, Cameron JL, Yeo CJ. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience. *J Gastrointest Surg.* 2008; 12(2):382-93.
33. Santos AP. Tumores Neuroendócrinos: Requisitos Mínimos para o Diagnóstico Clínico. *Revista Portuguesa de Cirurgia.* 2011(16):7.
34. Oberg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology.* 2010; 139(3):742-53, 53 e1.
35. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol.* 2006; 17(12):1733-42.
36. Furukawa M, Raffeld M, Mateo C, Sakamoto A, Moody TW, Ito T, et al. Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. *Clinical Cancer Research.* 2005; 11(9):3233-42.
37. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(5):757-67.
38. Weickert MO. Should malnutrition screening be routine for patients with GEP-NET? : *Future Medicine*; 2016.
39. Fiebrich HB, Van Den Berg G, Kema IP, Links TP, Kleibeuker JH, Van Beek AP, et al. Deficiencies in fat-soluble vitamins in long-term users of somatostatin analogue. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(11-12):1398-404.

40. Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Jann H, Weylandt KH, Grieser C, et al. Malnutrition Predicts Clinical Outcome in Patients with Neuroendocrine Neoplasia. *Neuroendocrinology*. 2017; 104(1):11-25.
41. Qureshi SA, Burch N, Druce M, Hattersley JG, Khan S, Gopalakrishnan K, et al. Screening for malnutrition in patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016; 6(5):e010765.
42. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*. 2004; 25(3):458-511.
43. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: therapeutic approaches. *Clin Nutr*. 2013; 32(6):904-10.
44. Lind A, Wangberg B, Ellegard L. Vitamin D and vitamin B12 deficiencies are common in patients with midgut carcinoid (SI-NET). *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(9):990-4.
45. Le Floc'h N, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino Acids*. 2011; 41(5):1195-205.
46. Shah GM, Shah RG, Veillette H, Kirkland JB, Pasieka JL, Warner RR. Biochemical assessment of niacin deficiency among carcinoid cancer patients. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(10):2307-14.
47. Gallagher ML. Intake: The Nutrients and their metabolism. In: Krause's Food & Nutrition Care Process. 13 ed.: Elsevier; 2012. p. 67-80.
48. Bouma G, van Faassen M, Kats-Ugurlu G, de Vries EG, Kema IP, Walenkamp AM. Niacin (Vitamin B3) Supplementation in Patients with Serotonin-Producing Neuroendocrine Tumor. *Neuroendocrinology*. 2016; 103(5):489-94.

49. Fleischmajer R, Hyman AB. Clinical significance of derangements of tryptophan metabolism: A review of pellagra, carcinoid, and h disease. Archives of Dermatology. 1961; 84(4):563-73.
50. Bell HK, Poston GJ, Vora J, Wilson NJ. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. Br J Dermatol. 2005; 152(1):71-5.
51. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. Eur J Endocrinol. 2017; 176(4):451-59.
52. Escott-Stump S. Endocrine disorders. In: Nutrition & Diagnosis - Related Care. 8 ed.: Wolters Kluwer.
53. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, Franssen GJ, de Herder WW, Feelders RA. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 174(3):271-80.
54. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. The Lancet. 2015; 386(9996):913-27.
55. Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. Acta Diabetol. 2009; 46(2):85-95.
56. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. Nutrients. 2017; 9(3)
57. Patient TCC. Nutritional concerns for the carcinoid patient: developing nutrition guidelines [citado em: 11/06/2017]. Disponível em: <http://www.carcinoid.org/for-patients/general-information/nutrition/nutritional->

[concerns-for-the-carcinoid-patient-developing-nutrition-guidelines-for-persons-with-carcinoid-disease/](#).

58. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8 ed.: U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture; 2017. Disponível em: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
59. Escott-Stump S. Gastrointestinal disorders. In: Nutrition & Diagnosis - Related Care. 8 ed.: Wolters Kluwer. p. 429-31.
60. Kaupp-Roberts S, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Symptoms and Quality of life in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. EMJ. 2015; 3(1):34-40.
61. Pearman TP, Beaumont JL, Cella D, Neary MP, Yao J. Health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors: an investigation of treatment type, disease status, and symptom burden [journal article]. Supportive Care in Cancer. 2016; 24(9):3695-703.
62. Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. J Cancer. 2012; 3:292-302.